

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

ANNÉE 1971

THÈSE

116
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joséphine KORZEC née JANISZEWSKI

Née le 27 Janvier 1933, à Tucquegnieux (54)

Présentée et soutenue publiquement le

1971

Contribution à l'étude clinique
des intoxications aiguës par les antinéoplasiques :
Cyclophosphamide,
Méthyl-hydrazine, 6-Mercaptopurine

*

A PROPOS DE 3 CAS

Président : M. GAULTIER, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joséphine KORZEC née JANISZEWSKI

Née le 27 Janvier 1933, à Tucquegnieux (54)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**Contribution à l'étude clinique
des intoxications aiguës par les antinéoplasiques :
Cyclophosphamide,
Méthyl-hydrazine, 6-Mercaptopurine**

✱

A PROPOS DE 3 CAS

Président : M. GAULTIER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971



A MA MÈRE

Pour son amour et sa gentillesse.

A MON PÈRE

Pour son immense sagesse et ses conseils.

A MON ÉPOUX

A MES FILS

MAURICE ET GEORGES

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique
à la Faculté de Médecine de Paris

*Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous fait en acceptant la présidence
de cette thèse.*

Il a bien voulu nous confier ce travail.

*C'est avec la plus grande amabilité qu'il
nous a communiqué ses observations per-
sonnelles.*

*Nous le prions de trouver ici l'expression
de nos remerciements et de notre profond
respect.*

A MADemoisELLE LE DoctEUR F. PEBAY-PEYROULA

Chef de Clinique
Assistante des Hôpitaux de Paris

*Nous avons apprécié sa grande culture,
la richesse et la clarté de son enseignement.*

*Ses conseils précieux nous ont guidé dans
ce travail.*

*Nous la remercions et l'assurons de notre
sincère reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. FOURNIER

*Nous lui exprimons notre reconnaissance
pour la bienveillance qu'il nous a témoignée.*

*Nous le remercions et lui témoignons
notre profond respect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-D. RAIN

Chef de Clinique
Assistant des Hôpitaux de Paris

*Nous lui exprimons toute notre reconnaissance
de l'aide précieuse pour la réalisation
de ce travail. Son amabilité nous a
été d'un grand réconfort.*

Nous tenons à l'en remercier très sincèrement.

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre admiration et de notre gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. FREJAVILLE

Chef de Clinique
Assistant des Hôpitaux de Paris

Pour sa bienveillance et ses conseils.

*Nous le remercions et lui témoignons
notre profond respect.*

PLAN

- I — INTRODUCTION
- II — ACTION DES ANTINÉOPLASIQUES SUR LA CELLULE
- III — OBSERVATIONS DE 3 CAS D'INTOXICATION AIGUE PAR LE CYCLOPHOSPHAMIDE, LA MÉTHYL-HYDRAZINE, LA 6-MERCAPTOPURINE
- IV — PATHOGÉNIE. HYPOTHÈSE CLINIQUE. DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES
- V — CONCLUSION
- VI — BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

A l'époque actuelle, l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie permettent la guérison de 40 % environ des cancéreux. Ce pourcentage augmente grâce au grand espoir qu'offre la chimiothérapie et, dans ce domaine, existe une voie possible dans la lutte contre ces terribles maladies.

La chimiothérapie antinéoplasique connaît un développement croissant depuis une vingtaine d'années et ceci justifie l'intérêt qu'on lui porte.

De nombreuses drogues ayant un point d'impact différent sur la cellule sont actuellement commercialisées. Dans le cas des intoxications aiguës accidentelles ou volontaires dans un but d'autolyse, il nous a paru intéressant de rassembler 3 observations d'intoxication par des chimiothérapies antinéoplasiques (cyclophosphamide, méthyl-hydrazine, 6-mercaptopurine) observées dans le Service de Toxicologie du Professeur Michel Gaultier (nous avons volontairement éliminé la colchicine et l'aminoptérine qui présentent des problèmes bien différents).

A côté des complications chroniques de tous ordres, en particulier hématologiques, entraînées par cette chimiothérapie et qui sont connues, la littérature ne fait pas mention à notre connaissance d'accident aigu survenu après ingestion massive de ces trois drogues chez un sujet non atteint d'affections néoplasiques.

Ce problème est d'autant plus d'actualité que ces drogues sont employées de plus en plus souvent et parfois dans des affections non malignes, en particulier à titre d'immuno-suppresseur.

La grande diffusion de ces produits explique le risque d'erreur dans la prescription, dans la compréhension de l'ordonnance, dans la possibilité de trouver ces médicaments à la portée des enfants.

Il semble utile de rappeler en bref la pharmacodynamie de ces drogues et leur point d'action sur la cellule.

Après l'exposé des observations cliniques, les déductions pathogéniques et hypothèses cliniques feront l'objet de notre attention.

CHAPITRE 1

ACTION DES ANTINEOPLASIQUES SUR LA CELLULE

La chimiothérapie anticancéreuse débute réellement dans les années 1940-1950 avec le traitement œstrogénique dans le cancer de la prostate, la découverte des effets antimitotiques de la colchicine, l'effet cytopéniant des moutardes à l'azote dans les tumeurs solides, etc.

Cette chimiothérapie prend beaucoup plus d'importance lorsque la chirurgie ou la radiothérapie, pour des raisons soit anatomique pour l'une, soit de radio-résistance pour l'autre, ne peuvent plus être employées.

Depuis cette époque, beaucoup de nouveaux produits ont été découverts. On s'est aperçu, au fil des années, que ces drogues employées à bon escient donnaient des survies et des rémissions plus longues. En même temps, l'application de ces médicaments faisait surgir de nouveaux problèmes : l'étude plus approfondie de leur action sur la biologie cellulaire avec son métabolisme d'acides nucléiques, sa synthèse des protéines, le métabolisme même de ces drogues dans l'organisme, leur toxicité et enfin leurs effets immuno-dépresseurs.

Rien au total n'a pu être démontré pour prouver le mécanisme des lésions atteignant la cellule qui, par des facteurs cancérigènes déclenchants, se libère des lois de l'homéostasie tissulaire, se développe et transmet à ses descendants ses nouvelles propriétés. Elle

ne peut être considérée comme étrangère à l'hôte car ses caractères biologiques sont qualitativement identiques à une cellule normale, elle ne se distingue que par sa croissance et surtout sa multiplication exagérée. La chimiothérapie sera donc principalement dirigée contre cette dernière propriété. Mais l'organisme humain possède lui aussi des cellules jeunes à fréquence de régénération rapide comme le tissu hématopoïétique, germinal, l'épithélium digestif, le follicule pileux.

On peut distinguer en gros deux groupes de drogues antinéoplasiques selon leur lieu d'action. L'une à action destructrice sur le noyau dans l'interphase ou pendant la mitose, mode de division cellulaire la plus fréquente, l'autre en dehors du noyau. Ces actions sont plus ou moins directes, très complexes et en vérité incomplètement connues. Nous les rappelons en bref.

Ainsi nous distinguons dans la classification de ces drogues, selon leur mode d'action, plusieurs groupes principaux :

- I — AGENTS ALCOYLANTS OU RADIOMIMÉTIQUES :
(les moutardes à l'azote, les éthylènes iminés, les esters sulfoniques, les dérivés de la méthyl-hydrazine).
- II — LES ANTIMÉTABOLITES :
(les antifoliques, les antipurines, les antipyrimidines, les antiacides aminés).
- III — LES ALCALOÏDES DE DIVERS VÉGÉTAUX.
- IV — LES ANTIBIOTIQUES.
- V — LES HORMONES (nous n'en parlons pas dans ce travail).
- VI — DIVERS.

I. — Les agents alcoylants ou radiomimétiques

Agissent sur l'A.D.N. constitué et sur sa biosynthèse par alkylation, dépurination, cassure monocaténaire, rupture bicaténaire, pontage intracaténaire.

Les groupements alcoylés (bichloréthyl) sont très réactifs car avident d'électrons, ils se combinent rapidement avec les centres biologiques nucléophiles ou riches en électrons. Les centres biologiques ainsi alcoylés sont inactifs.

L'alcoylation des phosphates peut conduire à des cassures monocaténares des acides nucléiques. L'alcoylation des bases puriques ou pyrimidiques est suivie d'une hydrolyse libérant la base alcoylée, c'est la dépurination. Si, par contre, l'alcoylation a lieu simultanément en deux points de l'A.D.N., il s'établit un pont qui peut être soit intracaténaire, soit intercaténaire. Le pontage intercaténaire empêcherait la réplication de la molécule d'A.D.N. Mais l'existence des ponts dépend également du rythme mitotique, puisque trois jours après l'arrêt du toxiques, les ponts intercaténares ont disparu. Il semblerait alors que l'action tardive des agents alcoylants serait due à des dépurinations se produisant au hasard.

Les radiations ionisantes provoquent une dépolymérisation de l'A.D.N., l'action des agents alcoylants s'en rapproche, c'est pourquoi on les nomme également radiomimétiques.

1) Les moutardes à l'azote (voir Tableau I)

Le sulfure d'éthyle bichloré, employé comme gaz de combat, fut appelé : gaz moutarde, c'est pourquoi on donne le nom de moutarde à l'azote aux dérivés analogues portant deux restes cholréthyl fixés sur un atome d'azote qui peut ainsi porter différents radicaux.

Toutes ces moutardes à l'azote provoquent des effets secondaires d'ordre digestif, ils sont également toxiques pour la moelle.

2) Les dérivés à radical éthylène imine

Il a été suggéré que les moutardes à l'azote agissaient après transformation en éthylène immonium. Il était donc logique d'étudier l'éventuel effet alcoylant de composés dérivés de l'éthylène imine.

Ce groupe de drogues est particulièrement toxique pour la moelle — tous provoquent une dépression hématologique avec leucopénie et surtout thrombocytopénie. Leurs manifestations secondaires sont d'ordre digestif.

3) Les esters sulfoniques

Le remplacement des atomes de chlore des groupements $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ des moutardes à l'azote par des restes $-\text{S} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} -\text{R}$ a donné des dérivés radiomimétiques. Parmi les esters préparés, seuls les disulfoniques se sont montrés actifs.

Le Misulban est toxique pour la moelle, mais respecte le tissu lymphoïde et l'épithélium de la muqueuse gastro-intestinale. Il entraîne : pigmentation mélanique, aménorrhée et alopecie.

4) Les dérivés de la méthyl-hydrazine

Au stade de l'interphase, des lésions chromosomiques singulières peuvent être obtenues par le Natulan : cassure des chromatides liées à l'auto-oxydation du produit avec formation de peroxyde d'hydrogène qui agissent sur l'A.D.N. par l'intermédiaire de radicaux $\text{OH} \cdot$. C'est une dégradation lente et, de ce fait, l'interphase se prolonge. On tend à rapprocher cette action des radiations ionisantes.

Le Natulan, principal représentant de ce groupe, entraîne une mauvaise tolérance digestive et peut provoquer une inhibition de l'hématopoïèse, ainsi que des troubles neuro-psychiques.

II. — Les antimétabolites (Voir Tableau II)

Les antagonistes biologiques sont des substances qui ressemblent étroitement, de par leur formule, à des vitamines ou autres métabolites, mais qui agissent comme inhibiteurs compétitifs dans les processus de synthèse. Leur action se situe au niveau des pré-curseurs des acides nucléiques et des protéines. L'acide folique est le coenzyme dans la synthèse des bases purines et pyrimidines ; ceci a conduit à synthétiser des antifoliques.

1) Antifoliques : Méthotrexate

C'est le dérivé de l'aminoptérine (ce dernier peu utilisé), puissant antagoniste de l'acide folique. Le méthotrexate s'oppose à la

transformation de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique (acide folinique) qui assure entre autre normalement le transfert des radicaux monocarbonés dans la synthèse des bases.

Provoque des signes d'intolérance digestive, des plaques de nécrose buccale, alopécie. Toxique pour la moelle (hémorragie), il entraîne en cas d'administration en début de grossesse des avortements et malformations fœtales.

2) Les antipurines : le Purinéthol

L'arrivée aux cellules de bases de source exogène nécessaires à la synthèse des protéines a conduit à la recherche de leurs antagonistes. Dans son action, le purinéthol ne semble pas être incorporé dans l'A.D.N. ou l'A.R.N., car son effet principal consiste en l'inhibition de la transformation de l'hypoxanthine en adénine ou guanine.

La thioguanine, par contre, est directement incorporée dans les acides nucléiques conduisant ainsi à la formation d'acides anormaux.

Parmi les manifestations secondaires de ces drogues, on note des troubles digestifs, une atteinte hématopoïétique et des lésions hépatiques si le traitement est de longue durée.

3) Les antiprimidiques

Le 5-fluoro-uracil est le seul représentant le plus utilisé dans ce groupe. Dans l'A.R.N., le ribose remplace le disoxyribose, l'uracil la thymine. Le 5-fluoro-uracil s'incorpore dans l'A.R.N. et provoque ainsi une altération de cet acide et de la déviation de la synthèse des protéines cellulaires. Provoque des stomatites, troubles digestifs, toxique pour la moelle.

4) L'azasérine est un antiacide aminé

Antagoniste de la glutamine, elle s'oppose à la synthèse des purines au stade où intervient la glutamine. Entraîne des lésions buccales et ictère.

III. — Les alcaloïdes

Les alcaloïdes extraits des plantes n'affectent pas la synthèse de l'A.D.N., mais bloquent les divisions au stade de la métaphase en inhibant la formation du fuseau. La colchicine et ses dérivés altèrent la viscosité cytoplasmique, donne secondairement un aspect hyalin et amorphe au fuseau ; ce mécanisme d'action par effet indirect est inconnu. De même, de nombreux alcaloïdes extraits d'une pervenche, *Catharanta rosa*, en particulier la vincaléucoblastine (Velbé) et la leurocristine (Vincristine), ont une action antimittotique semble. Toxiques pour la moelle, les alcaloïdes sont d'un maniement difficile. Leurs effets secondaires sont d'ordre digestif. La colchicine n'est pas utilisée comme antinéoplasique, car trop toxique.

IV. — Les antibiotiques

Les expériences sur les animaux ont révélé que certains antibiotiques possédaient des propriétés antinéoplasiques. Depuis, ils ont été employés dans le traitement des affections malignes chez l'homme. Leur action sur la cellule cancéreuse est imparfaitement connue. Beaucoup de ces drogues n'ont trouvé aucune application clinique car trop toxiques. Parmi les plus courantes utilisées en pratique, nous avons :

- Les ACTINOMYCINES : c'est un groupe d'antibiotiques composé d'acides aminés et possédant également un dérivé de l'anthraquinone ; on pense que c'est à ce dernier groupement qu'ils doivent leur action inhibitrice sur la mitose. Peut provoquer des ulcérations buccales, des troubles digestifs, une atteinte de la moelle et des troubles neurologiques.
- LA RUBIDOMYCINE et l'ADRIAMYCINE : grande toxicité pour la moelle et accidents cardiaques graves, surtout si le traitement est long.

- La PUROMYCINE : inhibe la synthèse des protéines. Ayant une structure voisine de celle de l'A.R.N. ; elle se fixe aux peptides en voie de synthèse et les détache, empêchant la production de protéines complètes.
- L'AZASÉRINE : antibiotique à action antipurique, nous en avons déjà parlé.

Beaucoup de produits agissent en partie et selon la dose sur le métabolisme énergétique de la cellule. Ainsi agirait en partie la 6-mercaptopurine et les dérivés de l'éthylène imine. D'autres encore en bloquant les phosphatides au niveau de la membrane cellulaire comme les phénanthimidines. Le méthyl-glyoxal-bis affecte la respiration cellulaire en inhibant les déshydrogénases lactiques et malignes.

Ainsi tous les antinéoplasiques provoquent selon la dose, la durée du traitement et la susceptibilité de l'individu :

1° Des troubles digestifs.

2° Une atteinte de la moelle.

3° Le groupe des antibiotiques se caractérise par son action toxique cardiaque et surtout neurologique.

Avant tout traitement, un myélogramme sera pratiqué afin de dépister une insuffisance médullaire préexistante. L'atteinte grave hépatique et rénale sera également, ainsi que le début de grossesse, une contre-indication à l'emploi de ces drogues.

Mode d'élimination

Le cyclophosphamide, la méthyl-hydrazine, la 6-mercaptopurine, qui nous intéressent dans ce travail, sont d'un maniement appréciable en thérapeutique, car les doses efficaces restent éloignées des doses toxiques. L'élimination de ces drogues se fait par voie urinaire. La 6-mercaptopurine a une clearance rapide égale à la vitesse de la filtration glomérulaire ; elle subit une transformation considérable en acide 6-thiourique, sulfate et plusieurs

autres métabolites inconnus. Le cyclophosphamide est éliminé quasi complètement en trois jours. Ses métabolites provoquent, à doses fortes, de fréquentes lésions vésicales et rénales à type nécrotique. Ces effets peuvent être diminués par l'administration de diurétiques. Le Natulan est éliminé également par voie urinaire.

Groupes	Formule	Spécialités	Manifestations secondaires	Toxicité de la moëlle
1. Les moutardes à l'azote	- méthyl-bis (B chloréthyl) aminé	- Caryolysine	- nausées, diarrhée, ictère	- agranulocytose
	- chlorhydrate de 1-6 bis (B chloro-éthylamino) 1,6 désoxy D mannitol	- Degranol	- nausées, vomissements	- leucopénie - lymphopénie puis granulopénie thrombocytopénie
	- méthyl-bis (B chloréthyl) amino - N - oxyde	- Nitromin	- intolérance digestive	
	- acide p. bis (chloro -2-éthylamino) phényl-butérique	- Chloramino-phène	- nausées, vomissements, anorexie, malformation embryonnaire	- lymphopénie - granulopénie thrombopénie
	- N.N.bis (B chloréthyl) N-O propiène phosphoramide ou (Cyclophosphamide)	- Endoxan	- nausées, vomissements, céphalées, alopecies, pigmentation, cystite hémorragique, nocif pour l'embryon	- leucopénie
	- p-di-(chloro - 2 éthyl) amino phényl alanine	- Sarcolysine	- troubles digestifs	- leucopénie
2. Les éthylènes imines	- tri-éthylène mélanine	- T.E.M.	- nausées, anorexies, diarrhées	- aplasie
	- triéthylène-thio phosphoramide	- Thiotepe	- nausées, vomissements	- thrombopénie, leucopénie
	- di- (propyloxy) 2,5 bis éthylène imino 3,6 benzoquinone 1 - 4	- E 39	- vomissements, anorexie	- thrombopénie, leucopénie
	- tri-éthylène-imino 2,3,5 benzoquinone 1,4	- Tréminon	- gastralgies	- leucopénie
3. Les esters sulfoniques	- di -méthyl-sulfonyl-oxy 1,4 butane	- Busulfan	- aménorrhée, atteinte de la spermatogénèse, alopecie, pigmentation mélanique	- leucopénie thrombopénie
	- di-méthyl-sulfonyl-oxy 1-6-d mannitol	- Myleran	- diarrhées, vomissements, nocif pour l'embryon	- insuffisance médullaire
4. Les dérivés de la méthyl - hydrazine	- chlorhydrate de méthyl 2-p (isopropyl carbamyl) lenzyl hydrazine	- Natulan	- troubles digestifs, désordre neuro-psychique, hépatite effet antabuse	- leucopénie, thrombopénie
	- bromhydrate de 1 méthyl 2 - p allophanoyl benzyl hydrazine	-	- idem	

TABLEAU I
Les antinéoplasiques
I) Antimitotiques
alcoylants
(radiomimétiques)

Groupe	Formule	Spécialités	Manifestations secondaires	Toxicité de la moëlle
1. Les antifoliques	- Acide 4 amino-ptéroyl glutamique	- Aminoptérine	- ulcérations de la muqueuse buccale, vomissements, diarrhée, alopecie, hépatite, néphro-toxique	- aplasie médullaire
	- Acide 4 amino N bis méthyl ptéroyl glutamique	- Methotrexate	- ulcérations buccales, alopecie, vomissements, diarrhée, avortements, malformations embryonnaires	- aplasie médullaire
2. Les antipurines	- 6 mercaptopurine	- Purinéthol	- anorexie, nausées, vomissements, lésions buccales, atteinte hépatique, fièvre, ictère malformations fœtales	- leucopénie thrombopénie
	- 6 mercapto 2 aminopurine	- Thioguanine	- atteinte hépatique	
	- 1 méthyl 4 nitro 5 isidazobyl-mercaptopurine	- Imuran	- semble moins toxique que le Purinéthol	
3. Les antipyrimidines	- Fluoro 5 uracil	- 5 fluoro Uracil	- Stomatite, diarrhées, nausées, alopecie toxique pour le fœtus	- leucopénie
	- 5 fluorodésoxy-uridine	- 5 fluoro Ur.D.R.	- Troubles digestifs, ulcérations buccales	- thrombopénie
4. Les anti-acides aminés	- O-diazo - acétyl 1 lysine	- Azaserine	- lésions buccales, troubles digestifs, ictère.	

TABEAU II : Les antinéoplasiques

II) Antimétabolites

TABLEAU III : Les alcaloïdes

Groupe	Formule	Spécialités	Manifestations secondaires	Toxicité de la moëlle
1. Extraits colchicum autunnale	- désacétyl -N- méthyl colchicine	- Colcémide	- nausées, vomissements, allergie cutanée	- leucopénie
	- colchicine	- Colchineos	- troubles digestifs, diarrhées sanglantes, paralysie cardio- vasculaire et du S.N.C. - néphrite	- d'abord leucocytose puis leucopénie
	- désacétyl - thio col- chicine	- Thiocolciran	- douleurs - choc	
2. Extraits podophyllum peltatum et nodi	- podophyline	- Pommade à 25 %	- douleur locale	
	- glucoside de la podophyllotoxine	- Proresid	- nausées, diarrhées	- leucopénie
3. Extraits de atharantha rosa	- Vincaléucoblastine sulfate	- Velbé	- nausées, vomissements, ulcérations buccales, alopécies, paresthésie, abolition des R.O.T., atteinte rénale	- thrombopénie agranulocytose
	- leurocristine sulfate	- Vincristine	- paresthésie - neurotoxique	

TABLEAU IV : Les antibiotiques

Extraits de micro organismes	Spécialités	Manifestations secondaires	Toxicité cardiaque et neurologique
- Streptomyces	- Actinomycine C - Actinomycine D	- ulcérations buccales - stomatite, diarrhées, pigmentation, alopecie	- accidents neurologiques agranulocytose - accidents neurologiques
- Streptomyces sahachiroi	- Carzinophiline		- accidents neurologiques
- Streptomyces puctius	- Rubidomycine		- accidents cardiaques : insuffisance cardiaque, collapsus, O.A.P. Toxique pour la moëlle
- Streptomyces caespitosus	- Mitomycine		- accidents neurologiques
- Streptomyces 049 26	- Azasérine	- lésions buccales, ictère, troubles digestifs	

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Intoxication à la méthyl-hydrazine

Observation n° 1

Avril 1969 :

Une jeune fille de dix-neuf ans avale, dans un but de suicide, environ 50 comprimés de méthyl-hydrazine à 50 mg. Dose unique de 2,5 grammes, c'est-à-dire 41 mg/kg, ce qui représente environ cinq fois au moins la dose normale. La malade pèse 60 kg. Sa mère, décédée il y a deux semaines, prenait du Natulan pour un cancer de la gorge.

Dans ses antécédents, on note des troubles psychiques avec fond hystérique probable depuis la maladie de sa mère ; par ailleurs, conflit avec le père. C'est d'ailleurs à la suite de problème socio-familial que cette jeune personne tente ce geste désespéré.

Après l'ingestion du toxique, elle a des vomissements et aurait perdu connaissance. Lavage d'estomac cinq heures après ; par la suite, elle a une diarrhée abondante.

D'abord transportée à l'hôpital psychiatrique de la Nièvre, elle est ensuite transférée dans le Service de Toxicologie de l'Hôpital Fernand-Widal, à Paris, dix-huit heures après l'accident.

À l'entrée dans le Service, la malade est consciente, apyrétique, en bon état général, avec T.A. 10-7, pouls 100, régulier. Elle accuse cependant une fatigue extrême avec sensation de « jambes coupées » et une légère douleur abdominale. Les examens sanguins montrent une N.F.S. normale avec : G.R. 4.100.000 ; G.B. 8.600 ; hématoците 39 % ; plaquettes 219.000 ; urée 0,15 g/l ; glycémie 0,90 g/l ; R.A. 52 volumes

et protides à 80 g/l. Le bilan électrolytique ne révèle qu'une légère hypokaliémie associée à une déshydratation extra-cellulaire.

Traitement administré :

1° Perfusion de glucose à 5 % avec ClNa 1,5 g et ClK 2,25 g.

2° Antibiotiques : pénicilline 6 millions + solnicol 2 g.

Dans la soirée du jour même de l'hospitalisation, elle est toujours anorexique, mais ne présente plus aucun trouble. Le surlendemain de l'accident, l'état général est bon, il n'y a pas de syndrome hémorragique, mais l'examen révèle une très légère anémie avec : G.R. 3.860.000, une leucopénie à 4.800 et une thrombopénie à 160.000 plaquettes. La malade a uriné 2 litres. Le traitement perfusion et antibiotique est poursuivi.

Les jours suivants, l'examen clinique ne décelez aucun trouble pathologique. Le bilan électrolytique est normal. Les hémogrammes faits tous les deux jours montrent une remontée des G.B. à 7.400 et des plaquettes à 360.000 dès le troisième jour. Le médullogramme est normal. D'autre part, un examen biologique complet de la coagulation sanguine ne révèle aucune anomalie (temps de Quick, dosage analytique des facteurs du complexe prothrombinique, rétraction du caillot, fibrine, etc.). On arrête les perfusions, tandis que les antibiotiques sont continués pendant cinq jours.

Les jours suivants, la malade va bien. Le contrôle des hémogrammes tous les deux jours est normal.

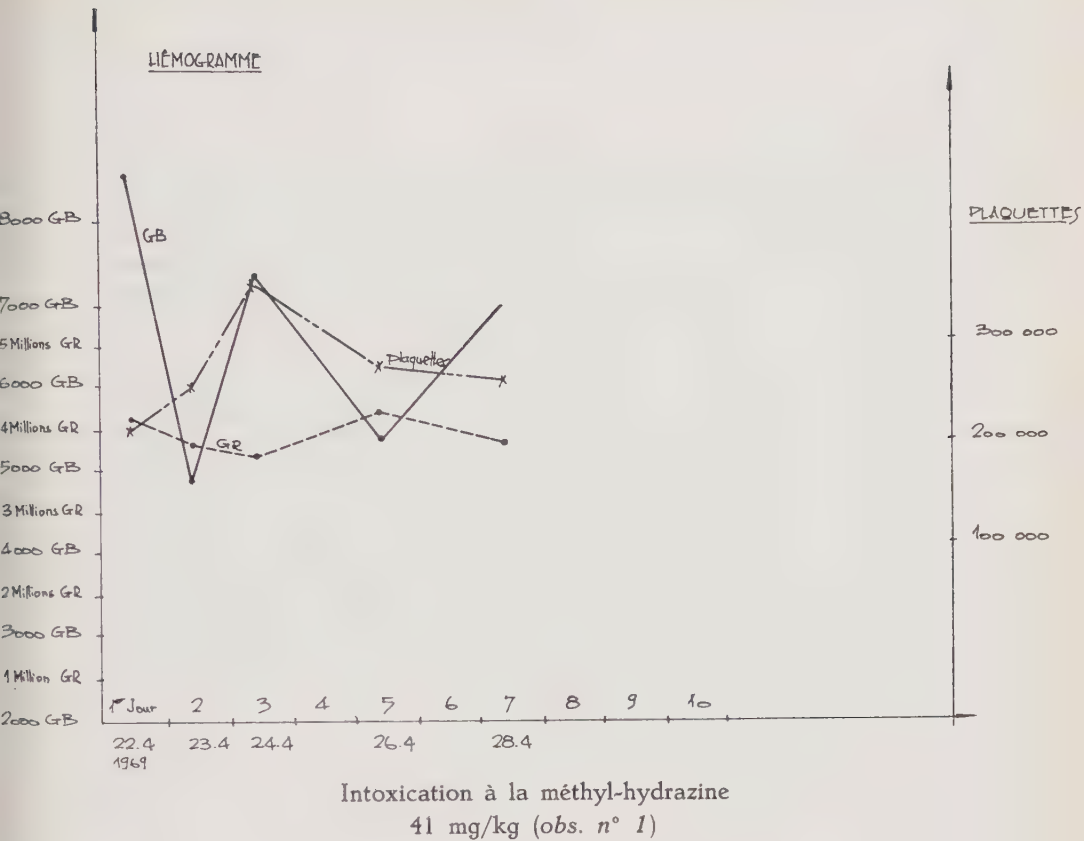
La surveillance dans le Service a duré onze jours. Par la suite, elle est confiée sur le plan psychique à l'hôpital de la Charité-sur-Loire, car on pense que son problème socio-familial sera plus facilement résolu là-bas.

COMMENTAIRE

La méthyl-hydrazine (Natulan) est utilisée dans certaines hémopathies malignes et tumeurs solides, surtout après échecs des méthodes classiques.

La dose recommandée est de 4 à 8 mg/kg par jour et pour une cure : 6 à 8 grammes au total.

En toxicologie expérimentale, le L.D.50 chez la souris est de 700 mg/kg, chez le rat 1.400 mg/kg. Ces données ne peuvent être extrapolées à l'homme, mais il est certain que la dose efficace est très loin de la L.D.50, tout au moins chez les animaux. Ceci permet dans une certaine mesure, en thérapeutique humaine, une large marge de sécurité.



Notre malade a reçu une dose unique d'environ 41 mg/kg, donc cinq fois au moins la dose usuelle. Elle a développé une petite dépression hématologique transitoire et modérée avec, par la suite, une totale guérison. Dans les douze heures immédiatement après l'absorption, elle a des vomissements, une diarrhée, une anorexie et peut-être une perte de connaissance ; par la suite, une asthénie.

La mauvaise tolérance digestive et la dépression hématologique sont des signes bien connus dans les traitements à dose normale. Mais à plus long terme, ou doses plus fortes, on constate également des atteintes hépatiques, un effet antabuse après absorption d'alcool pendant le traitement, et aussi des atteintes neurologiques et des phénomènes mentaux. En 1965, G. Brûlé, de l'Institut Gustave-Roussy, rapporte le cas d'une femme traitée par le

Natulan pour un cancer du sein. Après une cure de 8,7 grammes, apparaît une torpeur sans autre signe neurologique. Le traitement est arrêté, la torpeur régresse, mais alors on décèle une hypoacousie bilatérale certaine. Secondairement, apparaît un ictère cutané généralisé et les tests fonctionnels hépatiques évoquent une hépatite qui pourrait peut-être relever d'une toxicité générale due à l'hydrazine.

En conclusion, il semblerait que le Natulan provoquerait, à dose forte et prolongée, non seulement une destruction des cellules jeunes à régénération rapide, mais aussi une atteinte des cellules adultes de parenchyme noble comme le foie. Dans notre observation, les troubles de conscience initiaux ne semblent pas devoir être rapportés à une atteinte cellulaire neurologique du toxique.

Au total, cette ingestion massive et unique de Natulan chez un adulte sain n'a entraîné que très peu de troubles : essentiellement digestifs — vomissements, diarrhées, douleurs abdominales — et peut-être une légère anémie très transitoire.

Intoxication au cyclophosphamide

Observation n° 2

En octobre 1969, une femme de trente-sept ans absorbe, dans un but de suicide, 150 comprimés de cyclophosphamide à 50 mg. Dose unique de 7,5 grammes, c'est-à-dire 125 mg/kg. Ceci correspond à trois ou quatre fois la dose journalière maxima d'attaque.

Cette malade a subi un double Halstedt (1964 et 1969), suivi d'une cobalthérapie et chimiothérapie avec, par la suite, traitement d'entretien comprenant : méthotrexate, Velbé et Endoxan. C'est dans un moment de dépression, à la suite d'une dispute avec son mari (éthylisme avéré), qu'elle absorbe volontairement trois tubes d'Endoxan. Elle a cinq enfants en bonne santé. Dans ses antécédents, par ailleurs, rien à signaler.

Une heure après l'ingestion du toxique, un lavage d'estomac est fait ; il n'a rien ramené. Elle est transportée dans le Service de Toxicologie de l'Hôpital Fernand-Widal trois heures après l'accident. A l'arrivée, malade consciente. T.A. 11,5-8. Pouls 96. Apyrétique. Examen physique et neurologique normaux. Pas de troubles subjectifs. Les examens biologiques montrent une N.F.S. avec G.R. 4.080.000 ; G.B. 4.800 ;

hématocrite 40 % ; urée 0,15 g/l ; protides sanguins 67 g/l. Bilan électrolytique normal. Traitement administré : purge au mannitol 25. Perfusion de 3 litres de glucose à 5 % avec ClNa + ClK. Antibiothérapie.

Le lendemain et les deux jours suivants, l'état général est bon. On ne révèle ni trouble digestif, ni trouble de la coagulation. Au niveau des phanères et de la peau, pas de purpura, pas de saignements. La N.F.S. avec G.R. 3.950.000, G.B. 9.200 et plaquettes 110.000. Cette thrombopénie transitoire régresse rapidement dans les jours suivants. Par ailleurs, urée, glycémie, bilan électrolytique, transaminases, examen d'urine normaux. On supprime les perfusions, antibiothérapie *per os*.

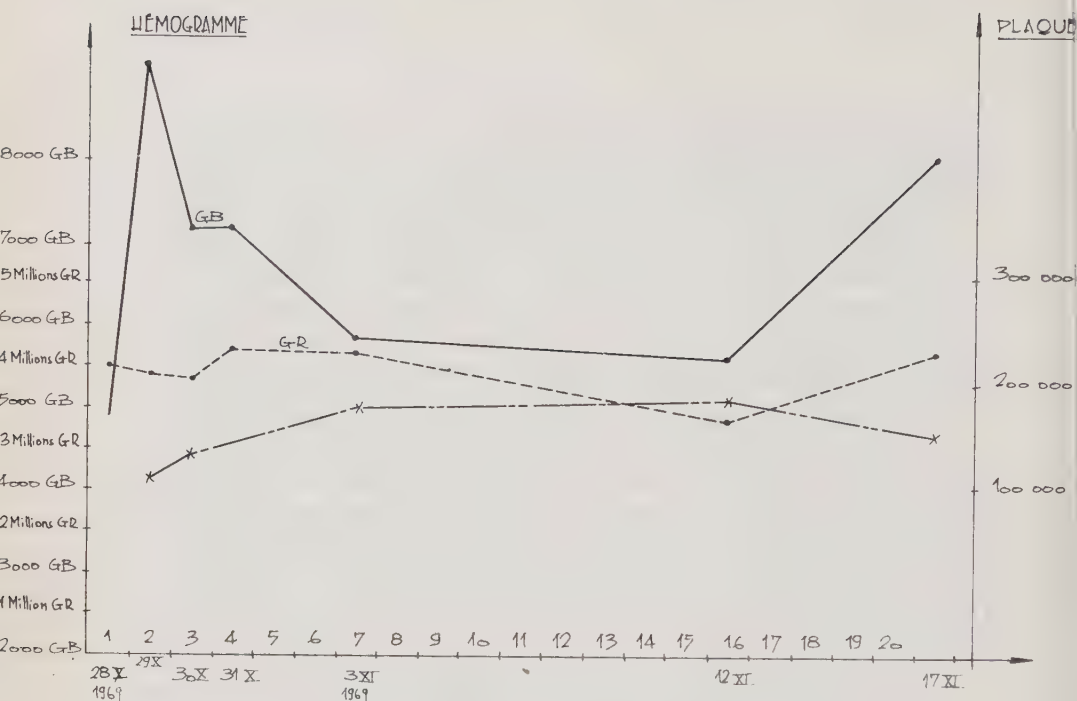
En conclusion, pendant les trois premiers jours d'hospitalisation, aucun trouble biologique ou autre n'est révélé. L'état général est bon, pas de fièvre, aucun foyer évident. L'E.E.G. à la limite de la normale. Cependant, malgré le manque de signes périphériques alarmants, une ponction sternale faite au troisième jour révèle une aplasie médullaire. Le transfert en milieu spécialisé est décidé. Elle restera quatre jours dans un service d'hématologie. La surveillance hématologique, y compris les examens de la coagulabilité sanguine, le bilan hépatique, protéinogramme sont normaux.

Il est fort probable que la ponction médullaire révélant une moelle déserte a été faite dans une région irradiée. La malade est revue régulièrement par la suite et, deux mois après cet épisode toxique, on peut être rassuré, car il n'y a eu aucune perturbation hématologique.

COMMENTAIRE

Le cyclophosphamide (Endoxan) possède une très large application dans la thérapeutique antinéoplasique, tumeurs solides surtout : cancer du sein, de l'ovaire, l'épithélioma bronchique à petites cellules et certaines hémopathies (Hodgkin, lymphosarcome), action favorable sur les épanchements séreux et sur les métastases. Employé également dans d'autres affections non malignes comme immuno-dépresseur. Son efficacité ne dépasse guère le cadre des autres moutardes à l'azote, mais il permet un relais appréciable de drogues et des survies fonctionnelles indiscutables. Il a une action antalgique et antiprurigineuse reconnue par beaucoup d'auteurs.

D'autre part, toutes les voies d'administration sont possibles, exceptée la voie intrarachidienne, ce qui, dans la sphère O.R.L. inopérable ou inaccessible à la radiothérapie, rend beaucoup de services.



Intoxication au cyclophosphamide
125 mg/kg (obs n° 2)

La dose thérapeutique usuelle est de 4 mg/kg. Certains, selon les modes de traitement, utilisent des doses massives allant de 40 à 80 mg/kg. Notre malade a absorbé 125 mg/kg.

En toxicologie animale, la L.D. 50 chez le chien est de 40 mg/kg par voie intraveineuse ; chez le rat, elle est de 180 mg/kg par voie orale. Ces données, nous le savons, ne peuvent être extrapolées à l'homme.

En comparaison avec d'autres moutardes à l'azote, le cyclophosphamide est très peu toxique ; son index thérapeutique est très favorable.

En 1968, les auteurs L. Heens-Bith et B. Clavel rapportent les résultats obtenus chez 70 malades chez lesquels la méthode de traitement consistait à appliquer de fortes doses discontinues d'Endoxan.

L'administration de la drogue variant de 1 à 3 g est faite par voie intraveineuse avec des délais de neuf à vingt-sept jours. Dans les résultats, les auteurs soulignent la tolérance remarquable de ce produit et les avantages pratiques indiscutables de cette technique. Tous ces malades souffraient de tumeurs solides à un stade très avancé. Dans 3 cas, le décès survient environ onze jours après. On constate une chute globulaire importante et l'on peut se demander si la dépression hématopoïétique n'a pas été un facteur déterminant de cette évolution. Dans 2 de ces 3 cas, il semble que la toxicité de la chimiothérapie soit intervenue; en effet, dans le premier cas, on note un subictère (malade porteur de métastases hépatiques); dans le second, un syndrome hémorragique. Ces 2 malades avaient reçu une dose massive (3 g, puis 2 g), séparée par un délai court de cinq jours. Tous trois avaient au départ une formule satisfaisante. Il s'agit, dans cette étude, de cyclophosphamide administré par voie intraveineuse.

En conclusion, il semblerait que la dose toxique unique par voie buccale soit supérieure à 7,5 g. Par contre, par voie intraveineuse, chez des patients en très mauvais état général, des doses de 2 à 3 g, surtout si elles sont répétées, peuvent provoquer à quelques jours seulement d'intervalle des troubles graves par atteinte non seulement du système hématopoïétique, mais fort probablement des cellules hépatiques.

Au total, dans le cas que nous rapportons, chez une jeune femme de trente-sept ans traitée par polychimiothérapie pour cancer du sein ayant antérieurement subi un traitement chirurgical et une cobaltothérapie, l'ingestion massive de cyclophosphamide à 125 mg/kg n'a entraîné aucun trouble ni sur le plan hématologique, ni digestif, hépatique ou autre.

Au moment de l'ingestion, son état général clinique et hématologique était satisfaisant.

Intoxication à la 6-mercaptopurine

Observation n° 3

En mai 1970, une jeune fille de dix-sept ans absorbe volontairement 25 comprimés à 50 mg de 6-mercaptopurine. Ceci correspond à 24 mg/kg, c'est-à-dire cinq fois au moins la dose thérapeutique habituelle.

Cette première tentative de suicide est survenue le lendemain de son renvoi du collège.

Depuis 1966, elle était suivie pour syndrome néphrotique et traitée par le Purinéthol. Ce traitement a été interrompu il y a un mois. Dans ses antécédents : angines à répétition, pas de R.A.A. ni scarlatine.

Elle est hospitalisée cinq heures après l'ingestion du toxique. A l'arrivée dans le Service, malade consciente avec T.A. 15-8 ; pouls 92 ; pas de trouble digestif. L'examen physique et neurologique est normal. La N.F.S. : G.R. 3.870.000 ; G.B. 5.600 ; glycémie 1 g/l ; urée 0,20 g/l ; transaminases et bilan électrolytique normaux ; diurèse suffisante. On note seulement une hypoprotidémie à 55 g/l. La surveillance va porter essentiellement sur l'hématopoïèse et le foie. Elle est mise au régime sans sel.

Un bilan biologique est effectué le lendemain. Les tests hépatiques, les transaminases, le dosage analytique des facteurs de la coagulation sont normaux. On constate une petite anémie à 3.300.000, mais pas de leucopénie ni thrombopénie très nette. L'hypoprotidémie persiste avec 45 g/l ; par ailleurs, cholestérol 3,15 g/l.

Durant les trois premiers jours d'hospitalisation, l'examen clinique est normal, pas de syndrome hémorragique, aucun témoignage biologique d'atteinte hépatique. La N.F.S. est subnormale avec : G.R. 3.380.000 ; G.B. 4.400 ; plaquettes 140.000.

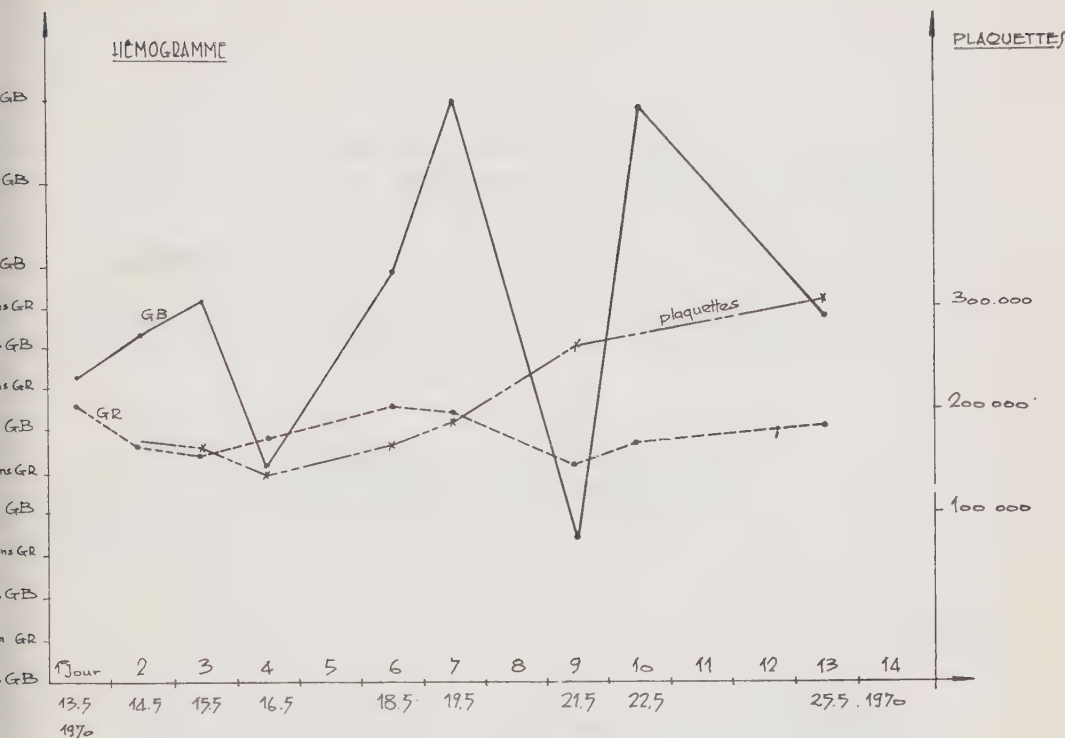
Le myélogramme fait à deux reprises montre une moelle riche avec répartition normale des éléments dans les différentes lignées.

Un bilan biologique pour syndrome néphrotique a été effectué, affirmant l'évolutivité de cette affection.

En résumé, après dix-huit jours d'hospitalisation, on ne révèle pas de trouble hématologique ni d'atteinte hépatique après cet épisode toxique.

COMMENTAIRE

La 6-mercaptopurine (Purinéthol) est indiquée essentiellement dans le traitement de la leucémie aiguë. Elle est également employée dans diverses affections auto-immunes n'ayant aucun



Intoxication à la 6-mercaptopurine
25 mg/kg (obs. n° 3)

caractère de malignité : néphropathies diverses, maladies du collagène, purpura thrombocytopénique idiopathique, etc. La dose usuelle initiale est d'environ 2 à 5 mg/kg par jour.

Les expériences d'intoxication aiguë chez l'animal (souris et rat) prouvent l'hépatotoxité de cette drogue : nécrose diffuse entourée d'une infiltration à polynucléaires. Chez le chien, la 6-mercaptopurine provoque un ictère.

Dans la thérapeutique humaine, cette drogue employée à long terme peut également provoquer un ictère dans 10 à 40 % des cas selon certains auteurs (Mac Ilvainf et Mac Carthy). Il se présente comme une hépatite avec cholestase. Les tests hépatiques reflètent une atteinte parenchymateuse et une obstruction biliaire.

Notre malade a absorbé une dose unique de 25 mg/kg, ce qui représente cinq fois au moins la dose usuelle. Elle n'a présenté

aucun signe de toxicité ni immédiate, ni tardive. La surveillance a porté essentiellement sur l'hématopoïèse et le foie. Il n'y a eu aucun trouble digestif ni témoignage biologique d'atteinte hépatique. Sur le plan hématologique, pas de leucopénie ni thrombopénie très nette, moelle riche.

En conclusion, dans ce cas précis, la dose absorbée était élevée mais peu toxique.

	15.5.1970	19.5.1970
- Cellules indifférenciées : cellules réticulaires hémoblastes		
- Série granulocytaire :		
1) Neutrophiles :		
Myéloblastes	2	3
Promyélocytes	2	3
Myélocytes	11	16
Métamyélocytes	16	27
Polynucléaires	17	23
2) Eosinophiles :		
Myélocytes	3	1
Polynucléaires	3	1
3) Basophiles :		
- Série mégacaryocytaire :		
non granuleux		-
granuleux		+
- Série rouge :		
Proérythroblastes	1	1
Normoblastes basophiles	5	4
Normoblastes polychromatiques	1	6
Normoblastes acidophiles	10	
- Série non myéloïde :		
Lymphocytes	22	15
	Moëlle un peu diluée de sang mais riches proportions équilibrées de ses éléments. Cytologie régulière	Moëlle riche proportion équilibrée de ses éléments

Intoxication à la 6-mercaptopurine
24 mg/kg (myélogramme)

CHAPITRE III

PATHOGENIE - HYPOTHESE CLINIQUE DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Les drogues antinéoplasiques à action essentiellement cytotoxique sont d'autant plus mal supportées que la moelle est altérée. Par contre, chez un sujet à moelle saine, l'intoxication est sans conséquence hématologique sévère.

En effet, l'action de ces drogues est centrale, agissant sur les cellules en voie de multiplication, et une intoxication massive mais unique chez un individu capable d'éliminer rapidement ces drogues n'est susceptible d'entraîner au maximum qu'une destruction d'une faible proportion de cellules médullaires.

Chez un sujet qui reçoit déjà une chimiothérapie pour une moelle envahie par un processus malin, l'insuffisance médullaire entraînée par ces drogues peut donner des accidents aplasiques sévères, puisque la moelle a perdu ses capacités de reproduction normale. Chez le sujet sain, la moelle compense facilement et rapidement par des cellules non touchées.

Ces intoxications accidentelles de sujet à moelle normale provoqueraient des complications plus sévères dans la sphère non hématopoïétique. La déshydratation par troubles digestifs, l'atteinte du foie seraient à notre avis les premières complications immédiates à craindre.

Les indications thérapeutiques peuvent être résumées de la manière suivante :

- 1) Soustraction aussi rapide que possible du toxique par lavage gastrique.
- 2) Assurer un bon équilibre hydro-électrolytique en compensant les pertes digestives.
- 3) Assurer une importante diurèse qui permet l'élimination accélérée des métabolites de ces drogues. Cette importante diurèse peut être osmotique neutre ou même provoquée par des diurétiques.
- 4) Sur le plan surveillance, il est important d'une part de vérifier le fonctionnement hépatique : transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, B.S.P., etc., tous les jours. Surveillance également, sur le plan sanguin, d'une part le N.F.S. tous les jours, d'autre part le myélogramme deux fois par semaine pendant une quinzaine de jours.
- 5) Le risque majeur de ces drogues étant une chute des globules blancs, il est logique de prendre des mesures d'asepsie rigoureuse, de dépister tous foyers infectieux dès l'arrivée du malade, de prescrire systématiquement une antibiothérapie à spectre large.
- 6) Enfin, une fois l'épisode aigu passé, faire suivre ces malades sur le plan neuropsychiatrique.

CONCLUSION

I. — La valeur thérapeutique du cyclophosphamide, de la méthyl-hydrazine et de la 6-mercaptopurine n'est plus à démontrer. Très peu toxiques, rapidement éliminés par voie urinaire, ces médicaments ne sont qu'exceptionnellement cause d'accident toxique.

II. — A doses fortes et prolongées, ils peuvent provoquer des troubles chroniques, en particulier : hématologiques, digestifs, hépatiques, etc. Ces accidents n'ont pas fait l'objet de notre étude.

III. — Nous avons rapporté, au cours de ce travail, les observations de 3 malades qui ont absorbé, dans un but d'autolyse, une dose massive unique de ces drogues. Nous n'avons pas constaté d'atteinte hématologique centrale ou périphérique. Les symptômes qui semblent se dégager en premier lieu sont d'ordre digestif : vomissements, diarrhées, avec leur conséquence première : la déshydratation. L'atteinte hépatique peut être suspectée, mais n'a pas été observée dans nos cas.

Vu, le Doyen :
BERNIER

Vu, le Président de Thèse :
GAULTIER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTO (P.), BENABDERRAHMANE (M.). — Tolérance au 5-fluoro-uracil en cures intensives à forte dose : perfusions de quatre heures ou de vingt-quatre heures ? (*Europ. J. Cancer*, 1968, **4**, pp. 571-577.)
- BEAN (R.H.D.), M.R.A.C.P. — The treatment of adult acute myeloid leukaemia with large dose of 6-mercaptopurine. (*The Medical Journal of Australia*, 1967, **18**, pp. 335-339.)
- BÉCHET (J.M.). — Etude expérimentale des effets immuno-suppresseurs de produits utilisés en chimiothérapie cancérologique. (*Thèse de Médecine*, Paris, 1967, n° 113.)
- BELLA TOTH, SHUBIK (Ph.). — Unexpected acute toxicity of aminopterin. (*Nature*, 1964, **201**, p. 521.)
- BERGSAGEL (D.E.), ROBERTSON. — La toxicité hématologique de fortes doses intraveineuses intermittentes de cyclophosphamide et effet de ce traitement. (*Laval Médical*, Québec, 1968, **39**, n° 8, pp. 734-742.)
- BERNARD (J.), BOIRON, JACQUILLAT (Cl.), WEIL (M.) et NAJEAN. — Un nouvel agent actif dans le traitement des L.A. : la cytosine arabinoside. (*Presse Médicale*, 1966, **74**, 16, pp. 799-802.)
- BERNARD (R.), ORSINI (A.), COIGNET (R.). — Indications actuelles des antimitotiques et des antimétabolites chez l'enfant en dehors des néoplasies et des hémopathies malignes. (*Revue de Pédiatrie*, novembre-décembre 1965, pp. 213-220.)

- BERNEIS (K.), KOFLER (M.), BALLAG (W.), KAISER (A.), LANGEMANN (A.). — The degradation of desoxyribonucleic acid by new tumour inhibiting compounds: the intermediate formation of hydrogen peroxide. (*Experimentia*, 1913, **19**, pp. 129-130.)
- BONADONNA (G.), MONFARDINI (S.). — Cardiac toxicity of daunorubicin. (*The Lancet*, 1969, **1**, p. 837.)
- BRULÉ (G.), SCHLUMBERGER (J.R.) et GRISCELLI (C.). — La méthylhydrazine dans le traitement des tumeurs solides. (*Pathologie-Biologie*, 1965, vol. 13, n° 3-4, pp. 192-197.)
- CHASSAGNE (P.) et GEORGES-JANET (L.). — Action sur le fœtus des substances chimiques utilisées dans le traitement des hémopathies malignes (résultats expérimentaux). (*Nouv. Rev. Franç. d'Hématologie*, 1962, **2**, n° 2, pp. 272-289.)
- CHASSAGNE (P.), CRUVEILLER (J.), GEORGES-JANET (L.), MARY (F.). — Traitement de la maladie de Hodgkin chez l'enfant. Intérêt de la Vincalécoblastine. (*Revue de Médecine*, 1963, n° 19, p. 917.)
- DUREUX (J.B.), ROYER (R.), GILLE (B.). — Le cyclophosphamide en chimiothérapie anticancéreuse. À propos de 56 observations. (*Thérapie*, 1962, XVII, pp. 917-926.)
- EDWIN (T.), WRIGHT (M.D.), WOLBORSKY (Martin, M.D.) and HAMER (Edgar E., M.D., Los Angeles). — Human low-dosage parenteral methotrexate therapy. (*Arch. Derm.*, 1966, vol. 93, pp. 731-736.)
- GAULTIER (M.), KAUFER (A.), BISTHMUT (C.), CROBIE (B.), FREJAVILLE (J.P.). — Données actuelles sur l'intoxication aiguë par la colchicine. (*Ann. Méd. Int.*, 1969, **120**, pp. 605-618.)
- GAULTIER (M.), FOURNIER (Et.), GERVAIS (P.), FREJAVILLE (J.P.), MARTEAU (J.). — Aplasie médullaire après ingestion massive d'aminoptérine. Guérison par l'acide folinique. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Paris*, 1962 **113**, pp. 307-316.)
- GAVEAU (T.), BAUZET (P.), MARNEFFE (H.), VIARS (P.). — Troubles cardio-vasculaires au cours d'infusions d'antimitotiques à fortes doses. Trente observations cliniques. (*Anesth., Anal., Réan.*, 1969, **26**, 3, pp. 311-327.)

- GEORGE (Ph.). — Haemorrhagic cystitis and cyclophosphamide. (*The Lancet*, 1963, **2**, p. 942.)
- GOLDMAN (R.L.), WARNER (N.E.). — Hemorrhagic cystitis and cytomegalic inclusions in the bladder associated with cyclophosphamide therapy. (*Cancer*, 1970, **25**, n° 1, pp. 7-11.)
- GREEN (A.A.), NAIMAN (J.L.). — Chlorambucil poisoning. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1968, **116**, n° 2, pp. 190-191.)
- GUELFI (J.), ILLES (J.), TUSET (D.) et RAVELEAM (R.). — La cyclophosphamide au Centre Anticancéreux de Rennes. (*J. de Radiol. d'Electrol. et de Méd. Nucléaire*, 1962, **43**, pp. 661-662.)
- GUINGARD (M.). — Contribution à l'étude des aplasies médullaires au cours de l'utilisation de quatre antimétabolites : Caryolysine, Myleran, Thiotepe, Endoxan. A propos de 32 observations. (In *Bull. de Méd. Lég et de Tox. Méd.*, 1964, **7**, 1, pp. 22-33.)
- HAZARD (H.), CHEYMOL (J.), LÉVY (J.), BOISSIER (J.R.), LE CHAT (P.). — Manuel de pharmacologie (1969).
- HORNOSKI (S.), OLKOWSKI (L.). — A case of jaundice caused by 5-fluoro-uracil. (*Pol. Tyg. Lek.*, 22 octobre 1967, pp. 1536-1537.)
- HURAUX (J.M., Paris). — Structure des virus. (*Presse Médicale*, 1971, **79**, n° 5, pp. 173-183.)
- ILVANIE (Mc, S.K.) and MAC CARTHY (J.D.). — Hepatitis in association with prolonged 6-mercaptopurine therapy. (*Blood*, 1959, **14**, 80.)
- KARNOFSKY (David A., M.D.). — Chemotherapy of Hodgkin's disease. (*Cancer*, mars 1966, **19**, pp. 37-377.)
- MACREZ (Cl.), MARNEFFE (H.), LEBREQUIER, RIPAUT (J.), CLAUDEL (J.P.), JACQUILLAT (Cl.) et WEIL (M.). — Accidents cardiaques observés au cours des traitements par la rubidomycine. (*Pathologie et Biologie*, 1967, **15**, n° 19-20, pp. 949-953.)
- MARQUES (P., Toulouse). — Où en est la chimiothérapie du cancer par les antimétabolites. (*Conférence faite le 30 janvier 1963 dans le Service du Professeur Planques*.)

- MATHÉ (G.), BERUMAN (L.), SCHWEISGUTH (O.), SCHNEIDER (M.), AMIEL (J.L.), SCHWARZENBERG (L.). — Essai de traitement de la maladie de Hodgkin et de divers hématosarcomes et leucémies par une méthyl-hydrazine. Etude portant sur 100 patients. (*Presse Médicale*, 1964, **72**, 28, pp. 1641-1644.)
- MATHÉ (G.). — Chimiothérapie des cancers à l'usage du praticien (1966).
- Les orientations nouvelles de la chimiothérapie anticancéreuse. (*Rev. Franç. Etudes Cliniques et Biologiques*, 1967, **XII**, 5, pp. 425-432.)
- MEENS-BITH (L.), CLAVEL (B.), GAZEAU (J.N.) et BOURDIN (J.S.). — Emploi de la cyclophosphamide à doses massives dans le traitement des tumeurs solides humaines. (*Semaine des Hôpitaux*, 1968, **44**, n° 53, pp. 3307-3320.)
- POMMATAU (E., Lyon). — Place des antimétabolites dans la thérapeutique des cancers. Mise au point en 1965 par E. Pommatau. (Edité par les Laboratoires Lucien, 92-Colombes.)
- ROBERT (J.), BARBIER (P.), MANASTER (J.), JACOBS (E., Bruxelles). — Hépatotoxicité des traitements antimétabolites. Effet sur les tests hépatiques. (*Rev. Int. d'Hépatologie*, 1968, **8**, pp. 427-444.)
- SCHNEIDER (M.). — Effets des chimiothérapies cytostatiques sur une réaction d'hypersensibilité retardée. (*Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol.*, 1968, vol. **XII**, n° 9, p. 877.)
- SHOREY, SCHENKER et coll. — Hepatotoxicity of mercaptopurine. (*Arch. Int. Méd.*, 1968, vol. **122**, pp. 54-58.)
- STAWITSKY (A., M.D.), RUOHANI (David, M.D.) and LEVY (Robert N., M.D.). — Drug fever produced by 6-mercaptopurine. (*Ann. Int. Med.*, 1964, vol. **61**, pp. 1116-1121.)
- THIERSCH (J.B., M.D.), SEATTLE, WASH. — Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino-P.G.A.). Administered by the oral route. (*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1952, **63**, 1298.)

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Problèmes posés par le retentissement des médicaments sur la progéniture. (*Pure Appl. Chir.*, 1969, **19**, pp. 1-20.)

VERLY (W.G.), BRAKIER (L.). — Action toxique des agents alkylants. (*Revue Européenne d'Etudes Cliniques et Biologiques: European Journal*, mai 1970, vol. XV, n° 5, p. 483.)

WOLFSON (S.) and OLNEY (M.D.). — Accidental ingestion of a toxic dose of chlorambucil. (*J.A.M.A.*, 1957, **165**, pp. 239-240.)

ANONYME. — Toxic effects of Busulfan. (*The Lancet*, 1968, **1**, p. 854.)

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
<i>Chapitre I : Action des antinéoplasiques sur la cellule</i>	<i>13</i>
— <i>Les agents alcoylants ou radiomimétiques</i>	<i>14</i>
— <i>Les antimétabolites</i>	<i>16</i>
— <i>Les alcaloïdes</i>	<i>18</i>
— <i>Les antibiotiques</i>	<i>18</i>
<i>Chapitre II : Observations</i>	<i>25</i>
<i>Chapitre III : Pathogénie. Hypothèse clinique. Dédutions thérapeutiques</i>	<i>35</i>
Conclusion	37
Bibliographie	39

